



University of Groningen

Changes of intracardiac conduction induced by antiarrhythmic drugs. Importance of use- and reverse use-dependence

Crijns, Hendrikus Johannes Gertruda Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1993

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Crijns, H. J. G. M. (1993). Changes of intracardiac conduction induced by antiarrhythmic drugs. Importance of use- and reverse use-dependence. Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft de veranderingen in de intracardiale geleiding veroorzaakt door anti-aritmica. Naast farmacodynamische factoren wordt de werking van anti-aritmica beïnvloed door de hartfrequentie, het niveau van de transmembrane potentiaal in rust, de temperatuur, en de lokale pH. Vooral de aan de frequentie gerelateerde modulatie van het effect is klinisch belangrijk, aangezien hartslagveranderingen zich continu voordoen. Het feit dat de werking van een anti-aritmicum toeneemt bij stijging van de hartfrequentie wordt 'use-dependence' genoemd. Daarnaast wordt 'reverse use-dependence' onderscheiden: afname van effect bij versnelling van de hartslag. 'Use-dependence' voltrekt zich niet alleen in een verandering van de intracardiale geleiding, maar uit zich ook als een effect op de exciteerbaarheid en de refractaire periode in het hart.

Frequentie-afhankelijke modulatie van het effect van anti-aritmica.

Bestudering van deze frequentie-afhankelijke modulatie levert inzicht in normale en pathologische electrocardiografische effecten van deze geneesmiddelen. Bovendien leidt dit tot een beter begrip van de anti- en pro-aritmische (ritmestoornis bevorderende) effecten. 'Use-dependence' is het meest uitgesproken bij de klasse IC anti-aritmica en 'reverse use-dependence' bij klasse III anti-aritmica (Vaughan Williams classificatie). Vertaald naar de kanalen verantwoordelijk voor activatie en repolarisatie van de myocardiale cellen kan gesteld worden, dat natriumkanal-blokkade 'use-dependence' vertoont, terwijl kaliumkanal-blokkade voornamelijk 'reverse use-dependent' karakteristieken laat zien.

'Use-dependence' van klasse I anti-aritmica.

In Hoofdstuk II en Appendix 2 wordt de normale frequentie-afhankelijkheid beschreven van geleidingsvertragende middelen. Flecainide bleek het meest uitgesproken de geleiding te vertragen met het stijgen van de hartfrequentie tijdens inspanning (toename QRS duur), gevolgd door quinidine. Sotalol bleek in dit opzicht geen enkel effect te hebben, hetgeen overeenkomt met het feit dat dit geneesmiddel voornamelijk kaliumkanal-blokkade veroorzaakt. Tevens bleek dat de verbreding van het QRS complex, optredend als gevolg van de hartslagverhoging tijdens inspanning, voorspeld kon worden uit de mate van verbreding die optrad in rust. Hoofdstuk III laat zien dat een te sterke toename van geleidingsvertraging de kans op pro-aritmie doet toenemen. Dit doet zich met name voor indien te hoge doses van klasse IC middelen toegepast worden. Hoofdstuk III toont ook aan dat klasse IC anti-aritmica de cyclustijd van atriumflutter sterk kunnen verlengen. De verlenging bleek direct gerelateerd aan de toename van de duur van het QRS complex. Met andere woorden, er was een gelijkwaardig effect op atrium en ventrikel. Dit betekent dat frequentie-afhankelijke veranderingen op atriumniveau gevolgd kunnen worden door te kijken naar veranderingen in de ventriculaire geleiding. Dit kan klinisch van belang zijn wanneer effecten op boezemniveau (zoals bij atriumfibrilleren) niet waargenomen kunnen worden. Het bovenstaande illustreert dat duur van het QRS complex een centrale rol speelt bij het

monitore
pliance'

'Use-d

Klasse IC
verleng

In de ee

hartfrequ

baarheid

hart refr

toriness'

'use-dep

veroorza

klasse IA

van de al

de actiep

Desonda

beschrijv

fibrillere

IA anti-a

dent' effe

tentiaalv

daald is

'Use-d

Hoofdstu

klasse IC

van excit

viteit in g

dat het v

Toename

feite het

baarheid

door ver

'use-dep

vatie uits

en zoals

aritmieën

worden

vertoont

golffront

De gol

De golfl

periode

stoornis

zal de ari

evalueren

techniek

periode

slechts g

monitoren van normale klasse I effecten, bijwerkingen en de patiënt 'compliance'.

'Use-dependent' verlenging van de refractaire periode door klasse I anti-aritmica.
Klasse IC anti-aritmica kunnen de refractaire periode op twee manieren verlengen. Hierbij speelt het principe van 'use-dependency' een grote rol. In de eerste plaats neemt de duur van de actiepotentiaal toe bij hogere hartfrequenties. Op de tweede plaats kunnen deze stoffen de exciteerbaarheid zodanig onderdrukken dat ondanks volledige repolarisatie het hart refractair blijft voor een volgende activatie ('post-repolarisation refractoriness'). Dit laatste werd aangetoond in Appendix 1 waar flecaïnide een 'use-dependent' afname van de exciteerbaarheid van het atrium in de big veroorzaakte. Hetzelfde werd in mindere mate gezien na toedienen van het klasse IA middel procaïnamide. Er werd geen 'use-dependent' toename van de absolute refractaire periode gezien hetgeen in tegenspraak lijkt met de actiepotentiaal verlenging door anderen gevonden tijdens flecaïnide. Desondanks sluiten onze bevindingen aan bij die in de literatuur welke beschrijven dat aritmieën met een hoge activatiefrequentie zoals atriumfibrilleren getermineerd kunnen worden met klasse IC anti-aritmica. Klasse IA anti-aritmica zijn minder effectief om twee redenen: het 'use-dependent' effect op de exciteerbaarheid is minder uitgesproken terwijl actiepotentiaalverlenging alleen gezien wordt nadat de hartfrequentie sterk gedaald is ('reverse use-dependence' van het klasse III effect).

'Use-dependence' bij het termineren van ritmestoornissen.

Hoofdstuk III en Appendix 1 beschrijven de rol van 'use-dependence' van klasse IC effecten bij het termineren van atriumfibrilleren. Onderdrukking van exciteerbaarheid kan leiden tot synchronisatie van de elektrische activiteit in grote delen van het atrium. Het gevolg is dat het aantal golffronten dat het voortgaan van de fibrillatoire activiteit ondersteunt, verlaagd wordt. Toename van de voltage-afhankelijke refractaire periode bewerkstelligt in feite hetzelfde: er ontstaat een sterke onderdrukking van de exciteerbaarheid leidende tot synchronisatie aangezien natriumkanal-blokkade door verlenging van de plateau-fase optreedt, hetgeen op haar beurt de 'use-dependent' onderdrukking van de exciteerbaarheid na de vorige activatie uitstelt. Ondanks aanzienlijke 'use-dependence' tijdens snelle aritmieën zoals atriumflutter of ventrikelfibrilleren, blijkt termineren van deze aritmieën met klasse IC anti-aritmica niet mogelijk. Verondersteld mag worden dat atriumflutter een te grote veiligheidsfactor voor geleiding vertoont terwijl bij ventrikelfibrilleren het aantal gelijktijdig opererende golffronten te groot is om effectief onderdrukt te kunnen worden.

De golflengte theorie en exciteerbaarheid.

De golflengte van een cirkelritmestoornis is het produkt van refractaire periode en geleidingssnelheid. Indien de golflengte van een cirkelritmestoornis te lang is voor het pad dat door de cirkelgeleiding gevolgd wordt, zal de aritmie stoppen. De golflengte parameters zijn dus belangrijk bij het evalueren van 'use-dependent' effecten van anti-aritmica. Helaas zijn de technieken die gebruikt worden bij het klinisch bepalen van de refractaire periode kunstmatig en kan de geleidingssnelheid van de cirkelgeleiding slechts geschat worden uit veranderingen in de duur van het QRS-complex

of aan de hand van registraties van intracardiale electrodecatheters (Appendix 7). Hoofdstuk II brengt de begrippen *echte* en *schijnbare* golflengte van cirkelgeleiding naar voren. De *echte* golflengte is altijd langer dan de *schijnbare* golflengte. Dit wordt veroorzaakt door de manier waarop de refractaire periode bepaald wordt, namelijk door het gebruik van stimuli met een energieinhoud van bijvoorbeeld tweemaal de drempelwaarde. Een dergelijke benadering van de refractaire periode laat niet zien hoeveel elektrische energie nu echt gegenereerd wordt door de cellen in het golfvront van de cirkelgeleiding. Ook laat het niet zien hoe groot de minimale hoeveelheid energie is die nodig is om cellen in het pad van de cirkelgeleiding tot activatie en voortgeleiding te brengen. De balans tussen deze twee factoren wordt uitgedrukt in de veiligheidsfactor voor geleiding en deze bepaalt het voortgaan dan wel het stoppen van de cirkelgeleiding. Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat de beschikbare klinische methoden een onnauwkeurige weergave van de werkelijkheid leveren. Gesteld kan worden dat het bepalen van de refractaire periode en de exciteerbaarheid bij verschillende stimulatiefrequenties alsmede het beoordelen van de relatieve refractaire periode uit de zogenaamde 'strength-interval' kromme een beter inzicht kan leveren in de *echte* golflengte en haar veranderingen na toedienen van antiaritmica.

'Reverse use-dependence' van klasse III antiaritmica.

'Reverse use-dependence' komt voornamelijk voor bij kaliumkanaal-blokade en is klinisch van belang aangezien het verklaart waarom effecten van deze middelen het meest uitgesproken zijn tijdens sinusritme. Het wekt daarom geen verbazing dat door deze geneesmiddelen torsade de pointes bij voorkeur optreden tijdens langzame hartritmen of in aansluiting op een pauze in het hartritme. Als uiting van het klasse III effect wordt onder invloed van deze medicijnen vaak een pauze-afhankelijke verandering van het ST-U segment gezien op het oppervlakte ECG. Deze pauze-afhankelijke ST-U veranderingen kunnen behulpzaam zijn bij het opsporen van patiënten met een hoog risico voor pro-aritmie door klasse III antiaritmica. Toekomstig onderzoek zal de waarde hiervan moeten aantonen.

Sommige klasse III anti-aritmica vertonen 'reverse use-dependence' terwijl bij andere dit fenomeen volledig afwezig is (bijv. bij amiodaron). Voorts blijkt dat 'reverse use-dependence' niet optreedt behalve indien er een voldoende hoge hartfrequentie ontstaan is, bijv. hoger dan 150 slagen per minuut. In Appendix 2 wordt beschreven dat de QT verlenging door sotalol behouden blijft tijdens de hartfrequentieverhoging die optreedt bij inspanning. Het niet optreden van 'reverse use-dependence' wordt hier toegeschreven aan de negatief chronotrope effecten van dit geneesmiddel. Gesteld kan worden dat vanwege het negatief chronotrope effect d,l-sotalol effectiever zal zijn dan d-sotalol.

Zeer sporadisch, vooral indien er extreem hoge doseringen gebruikt worden, kunnen klasse IC anti-aritmica actiepotentiaalverlenging veroorzaken op ventriculaire niveau, leidend tot een lang QT interval (Hoofdstuk II, Appendix 5). De frequentie-afhankelijkheid van dit fenomeen is niet bekend. Opvallend is dat er bij dit fenomeen geen toegenomen risico op bradycardie-afhankelijke torsade de pointes bestaat.

Differentiële effecten van anti-aritmica op Purkinje weefsel versus kamerspierweefsel.

'Use-dependent' geleidingsvertraging is meestal sterker aanwezig in het ventriculaire myocard dan in Purkinje weefsel. Eén van de consequenties van dit gegeven is dat tijdens intraventriculaire aberrantie op basis van supraventriculaire tachycardie de QRS morfologie gedurende de initiële 40 ms relatief onveranderd blijft. Immers, de initiële 40 ms worden voornamelijk bepaald door de geleiding over het Purkinje systeem. De laatste 80-120 ms van het aberrante QRS complex kunnen echter sterk vervormd raken door frequentie-afhankelijke geleidingsvertraging. Dit laatste effect is verantwoordelijk voor fouten bij de differentiatie tussen ventriculaire tachycardie en supraventriculaire tachycardie met aberrantie tijdens het gebruik van klasse IC anti-aritmica. Minder fouten ten aanzien van deze differentiatie worden gemaakt indien de duur van het begin van de R-top tot de nadir van de S-golf in de precordiale afleidingen bij de differentiatie betrokken wordt (Hoofdstuk IV).

Ook bij klasse III anti-aritmica speelt het differentiële effect een grote rol aangezien sterke actiepotential verlenging in het Purkinje systeem het frequent optreden van aberrantie bij patiënten met boezemfibrilleren verklaart (Hoofdstuk III, Appendices 6 en 7). Voorts laat Appendix 7 zien, dat dit fenomeen cirkelgeleiding in de bundeltakken tijdens geprogrammeerde ventriculaire stimulatie kan bevorderen. Appendix 7 suggereert dat één van de oorzaken een toename van de retrograde geleidingsvertraging in de ipsilaterale bundeltak is. Voor de verdere ontwikkeling van de nieuwe zuivere klasse III anti-aritmica is het van groot belang dat deze differentiële effecten systematisch geëvalueerd worden.

Pro-aritmie.

Pro-aritmie is de achillespees van behandeling met anti-aritmica. Het lijkt van groot belang het optreden ervan te kunnen voorspellen alsmede preventie te kunnen plegen van late, dat wil zeggen zich buiten het ziekenhuis voordoende pro-aritmie. Hoofdstuk III presenteert een aantal belangrijke electrocardiografische manifestaties van ventriculaire pro-aritmie in relatie tot 'use-dependent' en 'reverse use-dependent' effecten van anti-aritmica. Hierbij komt naar voren dat klasse IC pro-aritmie vooral gerelateerd is aan een excessieve toename (meer dan 150%) van de duur van het QRS complex. Dit geldt vooral voor patiënten met een beschadigde linker kamer, in het bijzonder na een myocardinfarct. Hierbij moet bedacht worden dat de duur van het QRS complex voornamelijk een weergave is van de geleiding in het normale myocard, terwijl effecten van anti-aritmica meer uitgesproken kunnen zijn in het pathologische substraat voor de aritmie. Uiteraard representeert de geleidingsvertraging een anti-aritmisch effect maar dit kan ook leiden tot een pro-aritmie. Het pro-aritmisch effect hoeft niet tijdens normaal sinusritme op te treden, maar kan uitgelokt worden door de sinustachycardie die optreedt tijdens inspanning (Hoofdstukken III en IV). Natuurlijk hangt dit laatste samen met het feit dat door de toename van de hartfrequentie de geleidingsvertraging niet alleen in het normale myocard, maar ook in het substraat van de aritmie toeneemt. Indien er onvoldoende geleidingsvertraging optreedt om blokkade van de geleiding

in het substraat te veroorzaken, kan dit leiden tot pro-aritmie. Appendix 3 laat echter zien dat er voor het normale inspanningsonderzoek slechts een beperkte rol is weggelegd bij het opsporen van ventriculaire pro-aritmie. Er zijn hiervoor diverse oorzaken aan te wijzen, waaronder klinische stabiliteit tijdens behandeling, lage dosering en selectie van patiënten met hoog risico op grond van geprogrammeerde stimulatie en telemetrische bewaking voordat de inspanningstest wordt uitgevoerd. Indien deze geavanceerde hulptechnieken niet voorhanden zijn kan het inspannings-ECG waardevol zijn bij het bevorderen van de veiligheid van de anti-aritmische behandeling. Naast ventriculaire pro-aritmie beschrijven Hoofdstuk III en Appendix 3 dat inspanning 'use-dependent' pro-aritmie op supraventriculair niveau kan uitlokken. Daarom wordt geadviseerd om patiënten na instellen op klasse I anti-aritmica in alle gevallen een inspanningstest te laten ondergaan. Hiermee kan hun veiligheid verhoogd worden. Dit laatste moet met name gezien worden tegen de achtergrond van het toenemend gebruik van deze geneesmiddelen bij de behandeling van supraventriculaire tachycardiën.

Aangezien klasse III anti-aritmica uitgesproken effecten kunnen hebben op het QT interval en het ST-U segment lijkt het redelijk aan te nemen dat pro-aritmie uit deze electrocardiografische veranderingen voorspeld kan worden. Deze aanname stoelt op de veronderstelling dat de ST-U veranderingen de electrocardiografische expressie zijn van toegenomen 'triggered activity' geïnduceerd door het geneesmiddel. Helaas is de sensitiviteit en de specificiteit van deze fenomenen bij het voorspellen van ventriculaire pro-aritmie nog niet bekend. In dit opzicht kan geprogrammeerde stimulatie waardevol blijken bij de prospectieve evaluatie van de genoemde electrocardiografische criteria (Hoofdstuk IV).

Aberrante conductie.

Zowel klasse IC als klasse III anti-aritmica kunnen tijdens hoge hartfrequenties aberrante geleiding veroorzaken. Het feit dat aberrantie gedurende de hoge frequenties tijdens boezemfibrilleren voorkomt, pleit tegen volledige 'reverse use-dependency' van klasse III anti-aritmica, in elk geval op het niveau van de Purkinje systeem (Hoofdstuk II). In hoofdstuk III worden de kenmerken van aberrante geleiding tijdens therapie met anti-aritmica beschreven. Klasse I anti-aritmica kunnen de functionele aberrante geleiding bevorderen, maar door de sterke negatief dromotrope werking bovendien de hartversnellings-afhankelijke aberrantie. Daarbij kan ook een vertraagd herstel van de aberrante geleiding gezien worden, wat pleit voor 'fatigue' of 'overdrive suppressie' van de geleidingsbundels. Een tweede belangrijk aspect van aberrantie gedurende therapie met klasse IC anti-aritmica is, dat het tot een bizarre verbreding van de QRS complexen kan leiden. Dit leidt bijna onontkoombaar tot de foutieve diagnose van een ventriculaire tachycardie.

Net zoals bij klasse IC anti-aritmica, kan aberrantie tijdens klasse III anti-aritmica ook ongebruikelijke kenmerken vertonen. Hiertoe dient gerekend te worden de frequente wisselingen tussen incomplete en complete geleidingsblokkade, functionele links aberrantie, alternerende aberrantie en het gelijktijdig voorkomen van verschillende morfologieën van aberran-

tie. Het comple met abe anti-ari toenem

Klin.
Hoofds eigensc plex te gediagn anti-ari zodanig tachycar algoritn behand eerst of aritmica Tenslott meegen gesteld.

(a) de s QRS mo van 'use

Het n dert kan IV word frequent ningson zoek heb aritmica afhanke waarde 'zuivere' afhanke van bela aritmie een verh anti-ari

tie. Het dient onderkend te worden, dat de incidentie van breed-QRS-complex tachycardieën ten gevolge van supraventriculaire tachycardieën met aberrante geleiding zal stijgen doordat het gebruik van klasse IC en III anti-aritmica bij patiënten met supraventriculaire ritmestoornissen zal toenemen.

Klinische consequenties.

Hoofdstuk IV beschrijft de klinische consequenties van de 'use-dependent' eigenschappen van anti-aritmica. Op dit moment worden breed-QRS-complex tachycardieën gedurende behandeling met anti-aritmica vaak gediagnosticeerd als ventriculaire pro-aritmie. Echter, vooral de klasse IC anti-aritmica kunnen de electrocardiografische presentatie van aberrantie zodanig veranderen dat daardoor de foutieve diagnose ventriculaire tachycardie gesteld zal worden. Daarom wordt in dit proefschrift een algoritme voorgesteld dat kan helpen bij de differentiatie en de behandeling van breed-QRS-complex tachycardieën. Dit algoritme kijkt eerst of er een oud myocardinfarct aanwezig is en of de patiënt met anti-aritmica behandeld wordt ten tijde van de breed-complex tachycardie. Tenslotte wordt de reden van anti-aritmische therapie in de beoordeling meegenomen. Op deze wijze kan een waarschijnlijkheidsdiagnose worden gesteld. Daarna volgt electrocardiografische differentiatie aan de hand van (a) de standaard differentiatie regels, (b) analyse van de veranderingen in QRS morfologie na eventuele wisselingen in het RR interval en (c) analyse van 'use- en reverse use-dependent' anti-aritmische effecten.

Het moge duidelijk zijn dat elke interventie die de hartfrequentie verandert kan leiden tot 'use- en reverse use-dependent' effecten. In Hoofdstuk IV worden bestaande methoden samengevat waarmee het mogelijk is frequentie-afhankelijke anti-aritmische effecten te onderzoeken. Inspanningsonderzoek, 24 uren electrocardiografie en electrofysiologisch onderzoek hebben hierbij hun waarde reeds bewezen. Om de veiligheid van anti-aritmica te verhogen, is het absoluut noodzakelijk dat de frequentie afhankelijke anti-aritmische effecten herkend worden en op hun juiste waarde worden ingeschat. Speciaal in de ontwikkeling van de nieuwe 'zuivere' klasse III anti-aritmica is de evaluatie van frequentie- en interval-afhankelijke effecten op het Purkinje systeem en het ventriculaire myocard van belang. Een evaluatie van het vermogen van deze middelen om pro-aritmie of aberrantie te veroorzaken, en de identificatie van de patiënt met een verhoogd risico op pro-aritmie is de enige manier om de veiligheid van anti-aritmica te vergroten.